

09/913516

PCT/JP00/00926

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

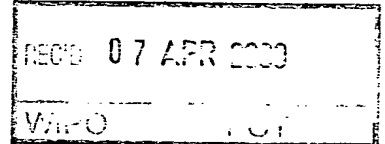
18.02.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 2月19日



出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第042396号

出 願 人  
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

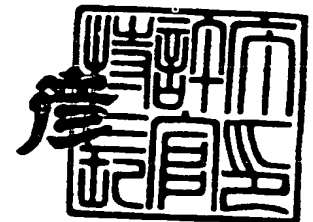
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 3月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3019024

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99021

【提出日】 平成11年 2月19日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明の名称】 アンジオテンシン I I 受容体拮抗作用を有する化合物の  
経皮吸収剤

【請求項の数】 15

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府吹田市五月が丘西 1 番 A - 8 0 8 号

    【氏名】 伊賀 勝美

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県西宮市甲子園口 3 丁目 2 0 番 7 - 5 0 3

    【氏名】 鈴木 康之

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市東灘区鴨子ヶ原 1 丁目 4 番 1 5 - 7 1 1 号

    【氏名】 仲 建彦

【特許出願人】

    【識別番号】 000002934

    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

    【代表者】 武田 國男

【代理人】

    【識別番号】 100073955

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

    【識別番号】 100110456

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体を有する経皮吸収剤。

【請求項2】皮膚透過促進物質を含有する請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項3】アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が非ペプチド化合物である請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項4】アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項5】アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩である請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項6】アンジオテンシンII拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[ [2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項7】皮膚透過促進物質が脂肪酸およびその誘導体から選ばれる少なくとも一種である請求項2記載の経皮吸収剤。

【請求項8】皮膚接触体にアルコール類またはグリコール類を含有する請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項9】皮膚接触体に粘着剤を含有する請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項10】粘着剤がアクリル系粘着剤である請求項9記載の経皮吸収剤。

【請求項11】皮膚接触体に占めるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の重量が皮膚接触体重量に対し、0.01から70%である請求項1記載

の経皮吸収剤。

【請求項 1 2】皮膚接触体に占める皮膚透過促進物質の重量が皮膚接触体重量に対し、0 から 7 0 % である請求項 2 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 3】皮膚接触体に占める粘着剤の重量が皮膚接触体重量に対し、5 から 9 8 % である請求項 9 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 4】皮膚接触体の単位皮膚接触面積当りのアンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物の重量が 0. 0 1 から 1 0 0 m g / c m<sup>2</sup> である請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 5】1 日あるいはそれ以上の持続的経皮吸収性を有する請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明が属する技術分野】

本発明は、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物を活性成分として含有し、皮膚接触面を通して体内に活性成分を持続的に吸収させるための吸収効率に優れた経皮吸収剤に関するものである。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物はアンジオテンシン II が細胞膜上のアンジオテンシン II 受容体を介して血管収縮作用を示すことに対し拮抗的に作用する機構で高血圧症に対し高い活性を示す薬剤である。本薬剤は経口投与剤として開発され、患者の煩わしさを軽減する観点で毎朝食後に 1 回投与する投与方式がとられている。しかし、服用後の血中活性体濃度の時間推移は一般の経口投与剤に共通するように、服用後 3 ～ 4 時間で極大値を示し、その後低下するパターンを示す。しかし高血圧症患者においては、夜間から就寝時および明け方の血圧上昇を抑制することが重要であり、午後あるいは夜間にも有効濃度を期待するためにはやや高めの投与量を処方することになる。しかしこの種の薬剤においては投与量の調節は重要で、高い投与量においては一時的にしても必要以上に高い血中濃度を経験することになり、それは目眩やふらつきなどの不快感を時

として患者に与える恐れがある。従って本薬剤にとっては一度投与すれば有効血中薬物濃度がより小さな変動幅で翌日まで保たれる持続型吸収剤が理想といえる。一般に持続性経口投与剤といわれるものにおいては、投与後の早い時期の吸収を抑制するよう製剤的工夫がなされているが、薬物の吸収効率は必ずしも消化管の広い範囲で一定ではなく、特に大腸部では吸収効率が低く、吸収の持続時間は小腸通過時間（せいぜい 6 時間程度）で決まり、期待した吸収性の持続は得られにくいのが実情である。

一方、経皮投与経路においては投与剤を投与部位に長時間留め置くことが可能であるため、ニトログリセリンやステロイド剤のように皮膚透過性の高い薬剤においてはより長時間の吸収の持続が期待できることが一般的に知られている。

また、高血圧患者は高齢者も多く、他の消化管障害を有している場合等には経口による高血圧薬の投与も利便性に欠けることもある。従って、経口投与以外の利便性のある投与経路からの有効な高血圧製剤が望まれている。

#### 【 0 0 0 3 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、利便性のよい、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物の経皮吸収剤を提供するものである。更には、同化合物が好適速度で長時間皮膚透過できる経皮吸収剤を提供するものである。

#### 【 0 0 0 4 】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上述した問題点を解決するために鋭意研究した結果、アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物を含有する経皮吸収剤を完成し、その経皮吸収剤が好適速度で長時間皮膚透過でき、結果的には経口剤で投与する場合に比較して、1 回の投与で血中濃度が副作用を惹起する可能性の高濃度に到達させず有効血中濃度を 1 日以上維持できることも見出した。

すなわち本発明は、

(1) アンジオテンシン II 受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体を有する経皮吸収剤；

(2) 皮膚透過促進物質を含有する前記 (1) 記載の経皮吸収剤；

(3) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が非ペプチド化合物である前記(1)記載の経皮吸収剤；

(4) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[ [2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記(1)記載の経皮吸収剤；

(5) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2-エトキシ-1-[ [2'- (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートまたはその塩である前記(1)記載の経皮吸収剤；

(6) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が2-エトキシ-1-[ [2'- (2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩である前記(1)記載の経皮吸収剤；

(7) 皮膚透過促進物質が脂肪酸およびその誘導体から選ばれる少なくとも一種である前記(2)記載の経皮吸収剤；

(8) 皮膚接触体にアルコール類またはグリコール類を含有する前記(1)記載の経皮吸収剤；

(9) 皮膚接触体に粘着剤を含有する前記(1)記載の経皮吸収剤；

(10) 粘着剤がアクリル系粘着剤である前記(9)記載の経皮吸収剤；

(11) 皮膚接触体に占めるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の重量が皮膚接触体重量に対し、0.01から70%である前記(1)記載の経皮吸収剤；

(12) 皮膚接触体に占める皮膚透過促進物質の重量が皮膚接触体重量に対し、0から70%である前記(2)記載の経皮吸収剤；

(13) 皮膚接触体に占める粘着剤の重量が皮膚接触体重量に対し、5から98%である前記(9)記載の経皮吸収剤；

(14) 皮膚接触体の単位皮膚接触面積当りのアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の重量が0.01から100 mg/cm<sup>2</sup>である前記(1)

記載の経皮吸収剤；

(15) 1日あるいはそれ以上の持続的経皮吸収性を有する前記(1)記載の経皮吸収剤；  
に関する。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明におけるアンジオテンシンII受容体拮抗作用とは、細胞膜上のアンジオテンシンII受容体へのアンジオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンジオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用のことを言う。

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物はペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、作用時間が長い利点がある、非ペプチド性の受容体拮抗作用を有する化合物が好ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては、分子内に酸素原子を有する化合物が好ましく、なかでもエーテル結合またはカルボニル基（前記カルボニル基は、共鳴して水酸基を形成していてもよい）を有する化合物であることが好ましく、エーテル結合を有する化合物またはケトン誘導体がさらに好ましく、とりわけエーテル誘導体が好ましい。

非ペプチド性のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては特に限定されないが、イミダゾール誘導体が特開昭56-71073号公報、特開昭56-71074号公報、特開昭57-98270号公報、特開昭58-157768号公報、USP4,355,040およびUSP4,340,598等  
に開示され、またEP-253310、EP-291969、EP-324377、EP-403158、WO-9100277、特開昭63-23868号公報および特開平1-117876号公報等には改良されたイミダゾール誘導体が開示され、また、USP5,183,899、EP-323841、EP-409332および特開平1-287071号公報等にはピロール、ピラゾールおよびトリアゾール誘導体が開示され、また、USP4,880,804、EP-0392317、EP-0399732、EP-0400835、EP-4259

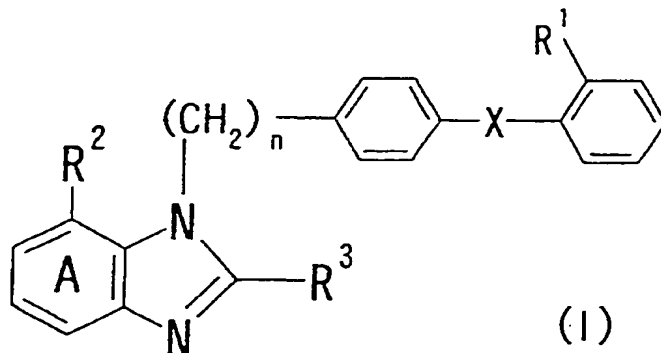
21、EP-459136および特開平3-63264号公報等にはベンズイミダゾール誘導体が開示され、EP-399731等にはアザインデン誘導体が開示され、EP-407342等にはピリミドン誘導体が開示され、EP-411766等にはキナゾリン誘導体が開示され、EP-430300等にはキサントン誘導体が開示され、EP-434038等には縮合イミダゾール誘導体が開示され、EP-442473等にはピリミジンジオン誘導体が開示され、EP-443568等にはチエノピリドン誘導体が開示され、さらに、EP-445811、EP-483683、EP-518033、EP-520423、EP-588299、EP-603712等には複素環化合物が開示されている。また、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry、39巻、3号、625-656頁、1996年) には、これらのうちの代表的な化合物が記載されている。

非ペプチド性のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては、上述した公知文献に記載の化合物の他、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物であれば、何れを用いてよいが、なかでも、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil (TCV-116))、ロサルタン (Losartan (DuP753))、エプロサルタン (Eprosartan (SK&F108566))、バルサルタン (Valsartan (CGP-48933))、テルミサルタン (Telmisartan (BIBR277))、イルベサルタン (Irbesartan (SR47436))、タソサルタン (Tasosartan (ANA-756)) およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好ましく用いられる。

#### 【0006】

また、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、例えば、式 (I)

【化 1】



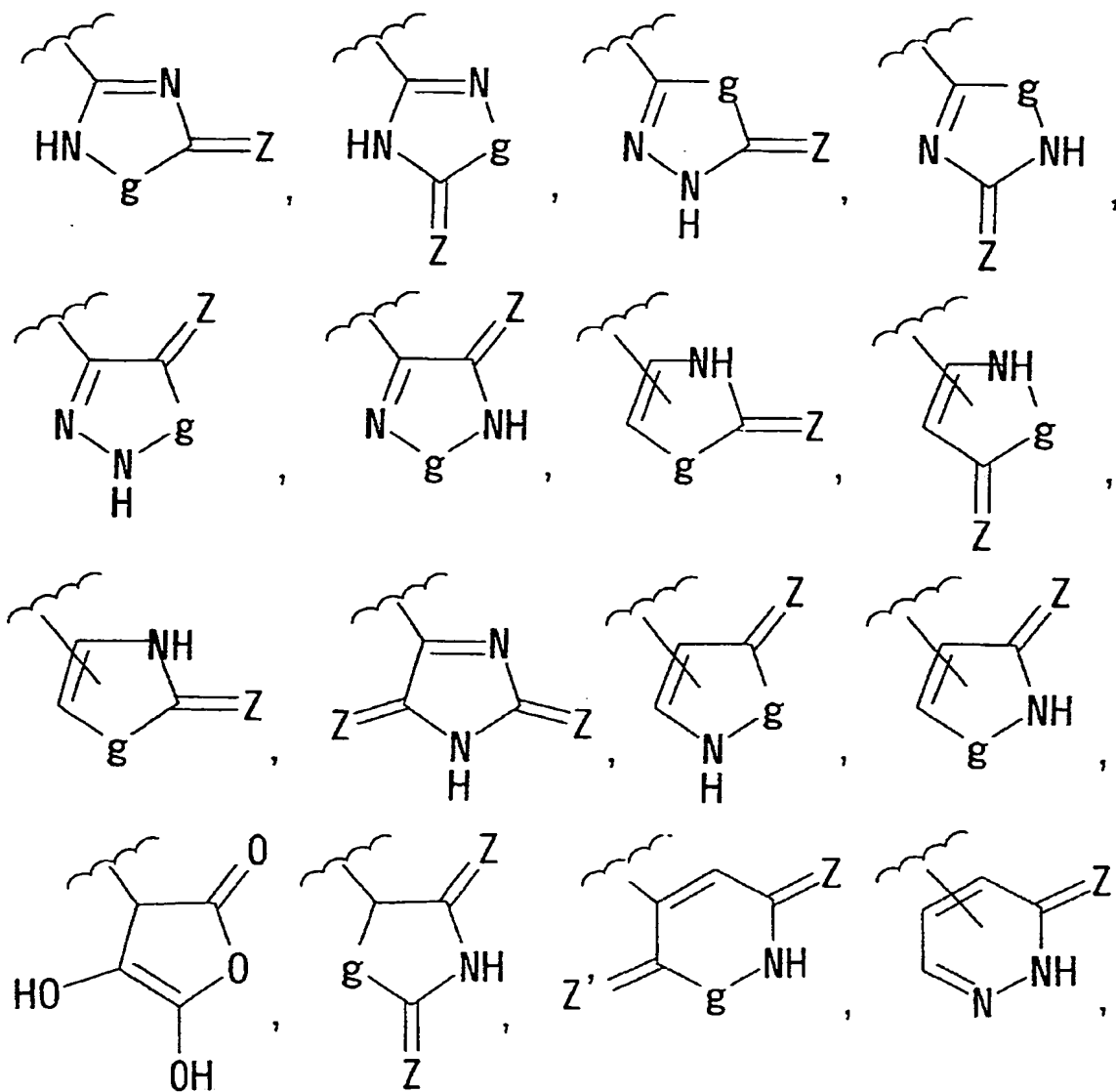
(式中、 $R^1$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $X$ はフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖 2 以下のスペーサーを介して結合していることを示し、 $n$ は 1 または 2 の整数を示し、環  $A$  はさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 $R^2$ は陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基を示し、 $R^3$ はヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有していてもよい炭化水素残基（好ましくは、置換基を有していてもよく、酸素原子を介して結合する炭化水素残基）を示す）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその塩などが好ましく用いられる。

前記式 (I) 中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、(1) カルボキシル基、(2) テトラゾリル基、(3) トリフルオロメタンスルホン酸アミド基 ( $-NH SO_2 CF_3$ )、(4) リン酸基、(5) スルホン酸基、(6) N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5～7 員（好ましくは 5～6 員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基などが挙げられる。

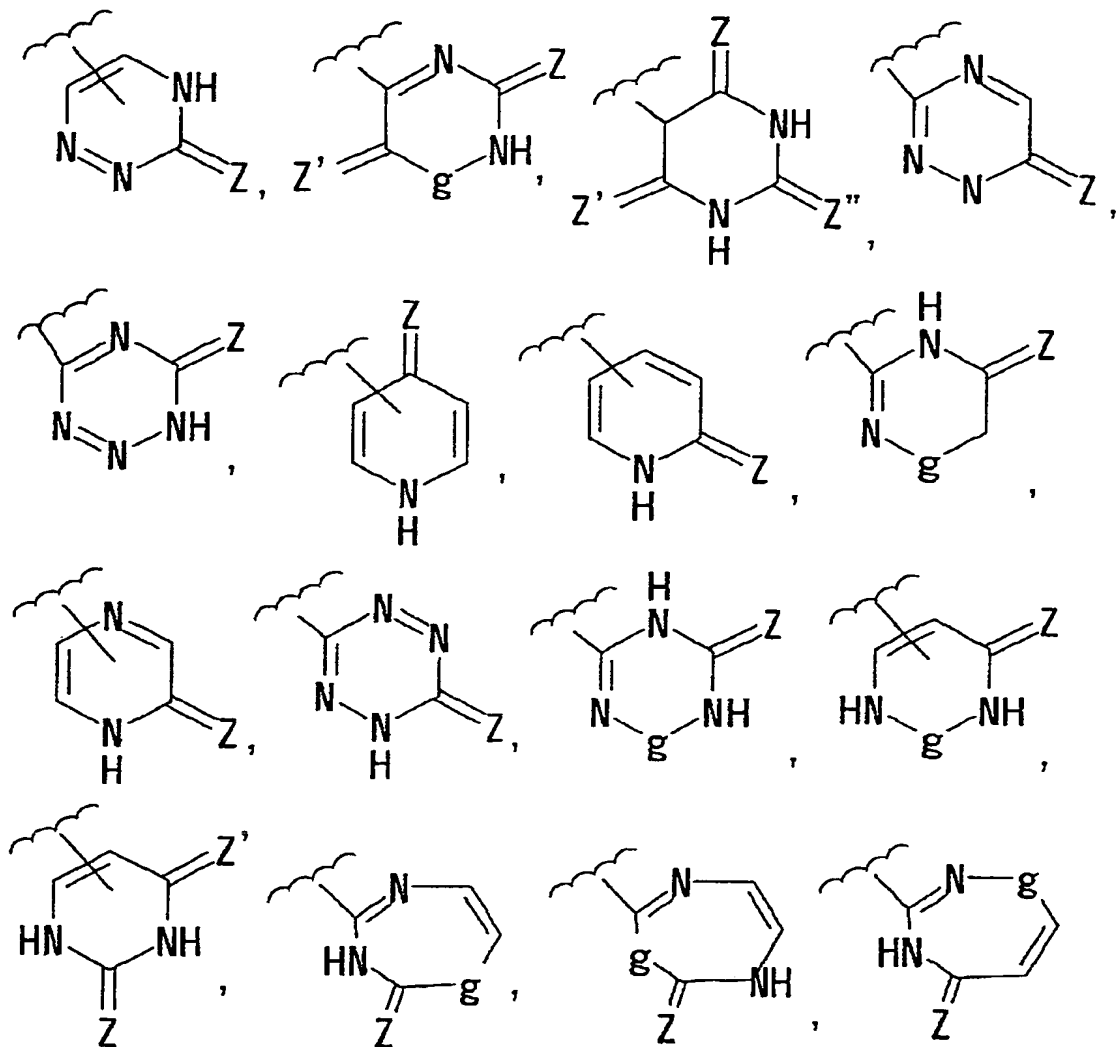
【0007】

前記した「N, S, O のうちの 1 個または 2 個以上を含む 5～7 員（好ましくは 5～6 員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基」としては、例えば、

【化 2】

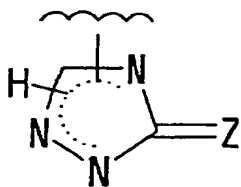


【化 3】

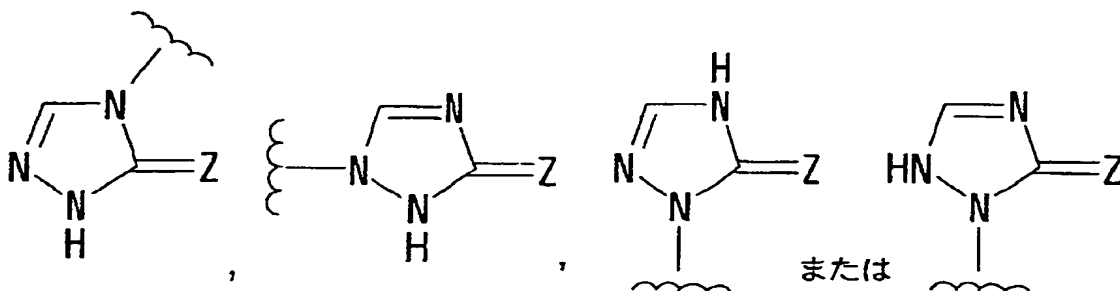


などが挙げられ、また、 $R^1$ で表される複素環残基と前記複素環残基が結合するフェニル基との結合は、上記式中  $g$  が  $-NH-$  などを示す場合、上記に示すような炭素-炭素結合だけでなく、複数個存在する窒素原子の 1 つを介して結合していてもよい。例えば、 $R^1$ が

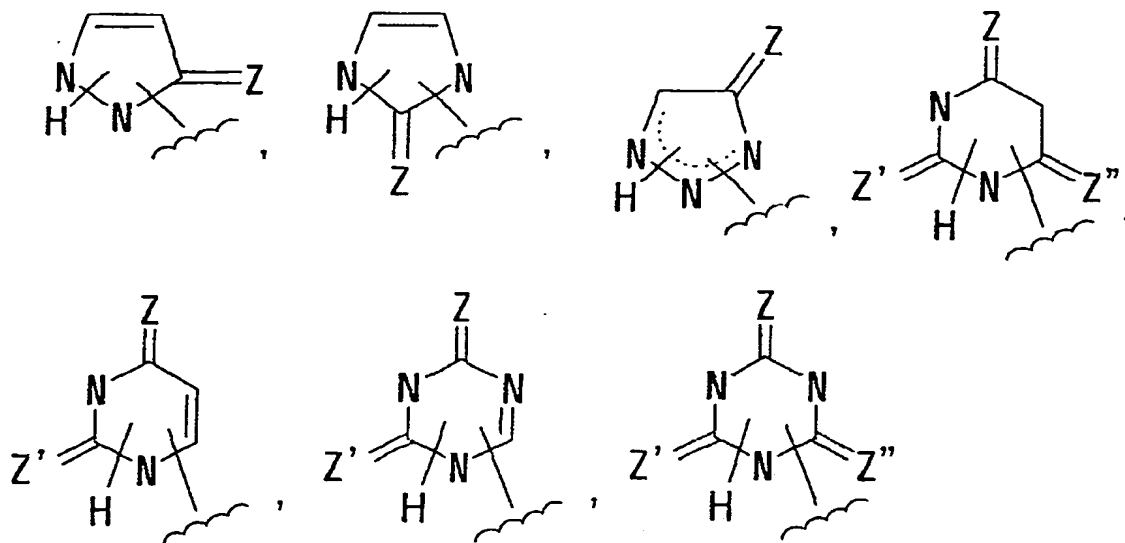
【化4】



で示される場合、具体的にはそれぞれ



などを示す。窒素原子を介して結合する他の例としては、



などが挙げられる。

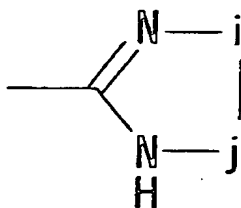
前記式中、 $g$  は  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$  または  $-\text{S}(\text{O})_m-$  を示し、 $>=\text{Z}$ 、 $>=\text{Z}'$  および  $>=\text{Z}''$  はそれぞれカルボニル基、チオカルボニル基または酸化されていてもよい硫黄原子（例、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$  など）（好ましくはカルボニルまたはチオカルボニル基、さらに好ましくはカルボニル基）を示し、 $m$  は 0、1 または 2 の整数を示す。

【0008】

$R^1$ で表される複素環残基としては、例えば、オキサジアゾロン環、オキサジアゾロチオン環またはチアジアゾロン環のようなプロトンドナーとしての $-NH-$ や $-OH$ 基とプロトンアクセプターとしてのカルボニル基、チオカルボニル基またはスルフィニル基などを同時に有する基などが好ましい。また、 $R^1$ で示される複素環残基は、環状の置換基が結合して縮合環を形成していてもよいが、 $R^1$ で表される複素環残基としては、5ないし6員環さらに5員環残基が好ましい。

$R^1$ で表される複素環残基としては、式

【化5】

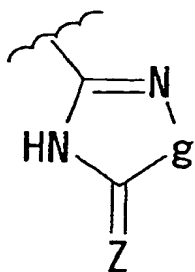


〔式中、 $i$ は $-O-$ または $-S-$ を示し、 $j$ は $>O$ 、 $>S$ または $>S(O)_m$ を示し、 $m$ は前記と同意義を示す〕で表される基（なかでも、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-5-チオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル、とりわけ、4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）が好ましい。

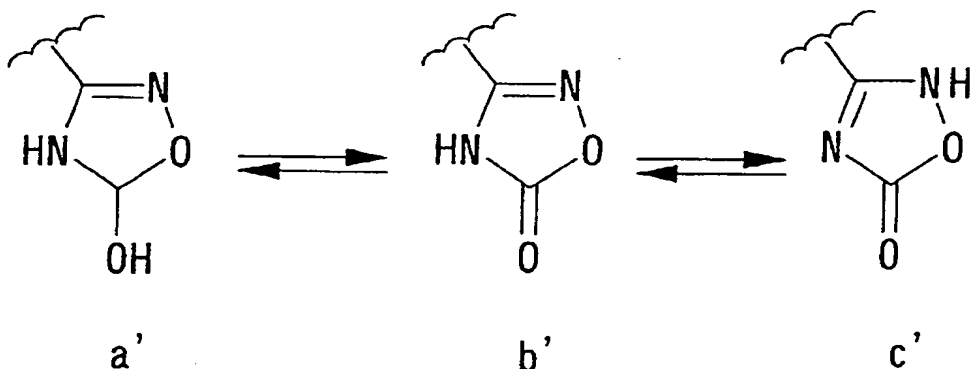
【0009】

また、上記複素環残基( $R^1$ )は下記に示すように互変異性体が存在する。例えば、

【化 6】

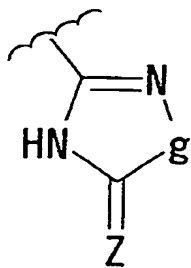


において、 $Z=O$ 、 $g=O$ の時



のような  $a'$ 、 $b'$  および  $c'$  の 3 つの互変異性体が存在するが式

【化 7】



で示される複素環残基は上記の  $a'$ 、 $b'$  および  $c'$  のすべてを含むものである。

【0010】

$R^1$  としての陰イオンを形成しうる基は、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基またはアシル基 (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) などで保護されていてもよい。

置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基としては、例えば、

(1) ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコ

キシなどを有していてもよいフェニル基 1 ないし 3 個で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (例、メチル、トリフェニルメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど) ;

(2) 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基 (例、メトキシメチル、エトキシメチルなど) ;

(3) 式:  $-CH(R^4)-OCOR^5$

[式中、 $R^4$ は (a) 水素、(b) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(c) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または (d) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) を示し、 $R^5$ は (a) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基 (例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)、(b) 炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、(c) 炭素数 3-8 のシクロアルキル基 (例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど) もしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 1-3 の低級アルキル基 (例、ベンジル、p-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど)、(d) 炭素数 3-8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基 (例、ハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など) で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニル基 (例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど)、(e) 置換されていてもよいアリール基 (例、フェニル、p-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)、(f) 炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、n-

プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど)、(g) 炭素数 2-8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基(例、アリロキシ、イソプテニロキシなど)、(h) 炭素数 3-8 のシクロアルキルオキシ基(例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、(i) 炭素数 3-8 のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数 1-3 の低級アルコキシ基(例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ部を持つものなど)、(j) 炭素数 3-8 のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリール基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k) 置換されていてもよいアリールオキシ基(例、フェノキシ、*p*-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基などが挙げられる。

また、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基は、上記した置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基またはアシル基(例、低級( $C_{2-5}$ )アルカノイル、ベンゾイルなど)などの保護基以外に、置換可能な位置において、置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基(前記した $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級( $C_{1-4}$ )アルキル基」と同様なものが挙げられる)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシ、1ないし2個の低級( $C_{1-4}$ )アルキルで置換されていてもよいア

ミノなどの置換基を有していてもよい。

#### 【0011】

前記式中、 $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）に変じうる基は、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆるプロドラッグ）であってもよく、また、シアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル基（ $-C(=N-OH)-NH_2$ ）、あるいは置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基またはアシル基でそれぞれ保護された（1）カルボキシル基、（2）テトラゾリル基、（3）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-NH-SO_2CF_3$ ）、（4）リン酸基、（5）スルホン酸基、（6）N, S, Oのうちの1個または2個以上を含む5～7員（好ましくは5～6員）の単環状の置換されていてもよい複素環残基のように、化学的な反応により、 $R^1$ で表される陰イオンを形成しうる基に変じうる基（いわゆる合成中間体）であってもよい。

#### 【0012】

$R^1$ としては、置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル（例、メチル、トリフェニルメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジルなど）もしくはアシル基（例、低級（ $C_{2-5}$ ）アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよいカルボキシル、テトラゾリルあるいは4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル（好ましくは、テトラゾリル）またはシアノ、N-ヒドロキシカルバムイミドイル（好ましくはシアノ）が好ましく、とりわけシアノが好ましく用いられる。

#### 【0013】

前記式中、Xは隣接するフェニレン基とフェニル基が直接または原子鎖2以下のスペーサーを介して結合していること（好ましくは直接結合）を示し、原子鎖2以下のスペーサーとしては、直鎖部分を構成する原子数が1または2である2価の鎖であればいずれでもよく、側鎖を有していてもよい。具体的には直鎖部分を構成する原子数が1または2である低級（ $C_{1-4}$ ）アルキレン、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-NH-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-$

CH=CH-などが挙げられる。

前記式中、 $n$  は 1 または 2 (好ましくは 1) の整数を示す。

【0014】

前記式中、環 A は置換基  $R^2$  以外にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、該置換基としては、例えば、(1) ハロゲン (例、F, Cl, Br など)、(2) シアノ、(3) ニトロ、(4) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、(5) 低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、(6) 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、N-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、メチルアミノなど)、N, N-ジ低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルアミノ (例、ジメチルアミノなど)、N-アリールアミノ (例、フェニルアミノなど)、脂環式アミノ (例、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-フェニルピペラジノなど) など)、(7) 式-CO-D' [式中、D' は水酸基またはアルキル部分が水酸基、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど) あるいは低級 ( $C_{3-6}$ ) シクロアルコキシカルボニルオキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど) で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基、または (8) 置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (前記した  $R^1$  としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル基」と同様なものが挙げられる) もしくはアシル (例、低級 ( $C_{2-5}$ ) アルカノイル、ベンゾイルなど) で保護されていてもよいテトラゾリル、トリフルオロメタンスルホン酸アミド基、リン酸基あるいはスルホン酸基などが挙げられる。

これらの置換基は、ベンゼン環上の置換可能な位置に 1~2 個同時に置換されていてもよいが、置換基  $R^2$  以外に環 A がさらに有する置換基としては、置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルなど)、ハロゲンなどが好ましく、置換基  $R^2$  以外に環 A が置換基を有さないことがより好ましい。

## 【0015】

前記式中、 $R^2$ としての陰イオンを形成しうる基（プロトンとして遊離しうる水素原子を有する基）としては、例えば、（１）エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、（２）テトラゾリル基、（３）トリフルオロメタンスルホン酸アミド基（ $-NH-SO_2-CF_3$ ）、（４）リン酸基、（５）スルホン酸基などが挙げられ、これらの基は置換されていてもよい低級アルキル基（前記した $R^1$ としての陰イオンを形成しうる基の保護基として例示された「置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル基」と同様なものが挙げられる）もしくはアシル基（例、低級（ $C_{2-5}$ ）アルカノイル、ベンゾイルなど）で保護されていてもよく、生物学的すなわち生理的条件下（例えば、生体内酵素などによる酸化、還元あるいは加水分解などの生体内反応など）で、または化学的に陰イオンを形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれでもよい。

## 【0016】

$R^2$ としてのエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルとしては、例えば式 $-CO-D$ 〔式中、 $D$ は（１）水酸基、（２）置換されていてもよいアミノ（例えば、アミノ、 $N$ -低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、 $N$ ， $N$ -ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノなど）または（３）置換されていてもよいアルコキシ〔例、（i）アルキル部分が水酸基、置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、 $N$ -低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、 $N$ ， $N$ -ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノなど）、ハロゲン、低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ、低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルチオ、低級（ $C_{3-8}$ ）シクロアルコキシあるいは置換されていてもよいジオキソレニル（例、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルなど）で置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルコキシ基、または（ii）式 $-O-CH(R^6)-OCOR^7$ 〔式中、 $R^6$ は（a）水素、（b）炭素数1-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $t$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（c）炭素数2-6の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基または（d）炭素数3-8のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）を示し、 $R^7$ は（a）炭素

数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチルなど）、（b）炭素数 2-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニル基、（c）炭素数 3-8 のシクロアルキル基（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 1-3 の低級アルキル基（例、ベンジル、*p*-クロロベンジル、フェネチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど）、（d）炭素数 3-8 のシクロアルキルもしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 2-3 の低級アルケニル基（例、シンナミル等のビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニルなどのアルケニル部を持つものなど）、（e）置換されていてもよいアリール基（例、フェニル、*p*-トリル、ナフチル等のハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）、（f）炭素数 1-6 の直鎖もしくは分枝状の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシなど）、（g）炭素数 2-8 の直鎖もしくは分枝状の低級アルケニロキシ基（例、アリロキシ、イソブテニロキシなど）、（h）炭素数 3-8 のシクロアルキルオキシ基（例、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど）、（i）炭素数 3-8 のシクロアルキル（例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど）もしくは置換されていてもよいアリール基（例、ハロゲン原子、ニトロ、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など）で置換された炭素数 1-3 の低級アルコキシ基（例、ベンジロキシ、フェネチロキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシなどのメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシなどのアルコキシ

部を持つものなど)、(j)炭素数3-8のシクロアルキル(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)もしくは置換されていてもよいアリアル基(例、ハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェニルまたはナフチル基など)で置換された炭素数2-3の低級アルケニロキシ基(例、シンナミロキシ等のビニロキシ、プロペニロキシ、アリロキシ、イソプロペニロキシなどのアルケニロキシ部を持つものなど)または(k)置換されていてもよいアリアルオキシ基(例、フェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ナフトキシ等のハロゲン原子、ニトロ、低級( $C_{1-4}$ )アルキル、低級( $C_{1-4}$ )アルコキシなどを有していてもよいフェノキシまたはナフトキシ基など)を示す]で表される基など}を示す]で表される基などが挙げられる。

## 【0017】

$R^2$ としては、エステル化されていてもよいカルボキシルが好ましく、その具体例としては、例えば、 $-COOH$ 及びその塩、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-COOtBu$ 、 $-COOPr$ 、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニル、アセトキシメトキシカルボニル、プロピオニロキシメトキシカルボニル、n-ブチリロキシメトキシカルボニル、イソブチリロキシメトキシカルボニル、1-(エトキシカルボニロキシ)エトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、1-(イソブチリロキシ)エトキシカルボニル、シクロヘキシルカルボニルオキシメトキシカルボニル、ベンゾイルオキシメトキシカルボニル、シンナミロキシカルボニル、シクロペンチルカルボニロキシメトキシカルボニルなどが挙げられ、生物学的すなわち生理的条件下(例えば、生体内酵素による酸化・還元あるいは加水分解などの生体内反応など)で、または化学的に陰イオン(例、 $COO^-$ 、その誘導体など)を形成しうる基またはそれに変じうる基であればいずれであってもよく、カルボキシル基、またはそのプロドラッグ体であってもよい。

## 【0018】

前記 $R^2$ としては、式 $-CO-D$ 〔式中、Dは(1)水酸基または(2)アル

キル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシカルボニロキシ (例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシまたは低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルコキシで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを示す] で表わされる基が好ましく、なかでも低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (好ましくは、メチルまたはエチル) でエステル化されたカルボキシルが好ましい。

#### 【0019】

前記式中、 $R^3$  で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、例えば、(1) アルキル基、(2) アルケニル基、(3) アルキニル基、(4) シクロアルキル基、(5) アリール基、(6) アラルキル基などが挙げられるが、なかでもアルキル基、アルケニル基およびシクロアルキル基が好ましい。

前記 (1) のアルキル基としては、炭素数 1～8 程度の低級アルキル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、i-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが挙げられる。

前記 (2) のアルケニル基としては、炭素数 2～8 程度の低級アルケニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばビニル、プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、2-オクテニルなどが挙げられる。

前記 (3) のアルキニル基としては、炭素数 2～8 程度の低級アルキニル基で直鎖状、分枝状のいずれでもよく、例えばエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-オクチニルなどが挙げられる。

前記 (4) のシクロアルキル基としては、炭素数 3～6 程度の低級シクロアルキルがあげられ、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

前記したアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはシクロアルキル基は

水酸基、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、N-低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、N,N-ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノなど）、ハロゲン、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルチオ基などで置換されていてもよい。

前記（5）のアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチルなどのフェニル-低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルなどがあげられ、前記（6）のアリール基としては、例えばフェニルなどが挙げられる。

【0020】

前記したアラルキル基またはアリール基は、そのベンゼン環上の任意の位置に、例えばハロゲン（例、F、Cl、Brなど）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、N-低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノ、N,N-ジ低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルアミノなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル（例、メチル、エチルなど）などを有していてもよい。

前記したなかでも、 $R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「炭化水素残基」としては、置換されていてもよいアルキルまたはアルケニル基（例、水酸基、アミノ基、ハロゲンまたは低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{2-5}$ ）アルケニル基など）が好ましく、とりわけ、低級（ $C_{1-5}$ ）アルキル（より好ましくは、エチル）が好ましい。

$R^3$ で表される「ヘテロ原子を介して結合していてもよく、置換基を有して炭化水素残基」における「ヘテロ原子」としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]、 $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す]などが挙げられ、なかでも $-O-$ が好ましく用いられる。

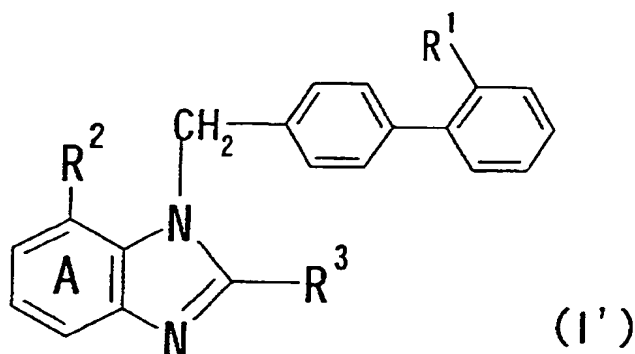
前記したなかでも、 $R^3$ としては、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す]または $-NR'-$  [ $R'$ は水素原子または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す]を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{2-5}$ ）アルケニル基などが好ましく、とりわけ、低

級 ( $C_{1-5}$ ) アルキルまたは低級 ( $C_{1-5}$ ) アルコキシ (より好ましくは、エトキシ) が好ましい。

【0021】

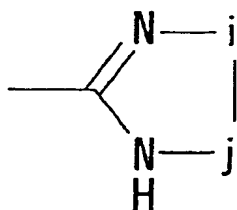
式 (I) で表されるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物のなかでも、式 (I')

【化8】



(式中、 $R^1$ は(1)カルボキシル基、(2)テトラゾリル基または(3)式

【化9】



〔式中、 $i$ は $-O-$ または $-S-$ を示し、 $j$ は $>=O$ 、 $>=S$ または $>=S(O)_m$ を示し、 $m$ は前記と同意義を示す〕で表される基を示し、環Aは置換基 $R^2$ 以外に置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、水酸基、カルボキシル基、ハロゲンなどで置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルなど) またはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環 (好ましくは、置換基 $R^2$ 以外に置換基を有さないベンゼン環) を示し、 $R^2$ は式 $-CO-D$ 〔式中、Dは(1)水酸基または(2)アルキル部分が水酸基、アミノ、ハロゲン、低級 ( $C_{2-6}$ ) アルカノイルオキシ (例、アセトオキシ、ピバロイルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$ ) シクロアルカノイルオキシ、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシなど)、低級 ( $C_{3-8}$

）シクロアルコキシカルボニロキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシまたは低級（ $C_{3-8}$ ）シクロアルコキシで置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシを示す] で表わされる基を示し、 $R^3$ は $-O-$ 、 $-S(O)_m-$  [ $m$ は0ないし2の整数を示す] または $-NR'$   $-$  [ $R'$  は水素原子または低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルを示す] を介して結合していてもよく、水酸基、アミノ基、ハロゲンおよび低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{2-5}$ ）アルケニル基（好ましくは、低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルまたは低級（ $C_{1-5}$ ）アルコキシ；より好ましくは、エトキシ）を示す。）で表されるベンズイミダゾール-7-カルボン酸誘導体またはその薬理学的に許容されうる塩などが好ましい。

とりわけ、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸 [Candesartan]、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート [Candesartan cilexetil]、ピバロイルオキシメチル 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラート、2-エトキシ-1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボン酸またはその塩などが好ましい。

前記したベンズイミダゾール誘導体は、例えば、EP-425921、EP-459136、EP-553879、EP-578125、EP-520423、EP-668272などに記載の公知の方法又はそれに準じた方法などにより合成することが可能である。また、Candesartan cilexetil を用いる場合には、EP-459136に記載された安定なC型結晶を用いるのがよい。

#### 【0022】

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物は、プロドラッグまたは薬理学的に許容される塩の形態であってもよい。このような塩

としては、前記アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。

アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物〔以下、AII受容体拮抗化合物と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりAII受容体拮抗化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてAII受容体拮抗化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてAII受容体拮抗化合物に変化する化合物をいう。AII受容体拮抗化合物のプロドラッグとしては、AII受容体拮抗化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、AII受容体拮抗化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；AII受容体拮抗化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、AII受容体拮抗化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；AII受容体拮抗化合物の

カルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、AII受容体拮抗化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってAII受容体拮抗化合物から製造することができる。

また、AII受容体拮抗化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下でAII受容体拮抗化合物に変化するものであってもよい。

また、AII受容体拮抗化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。

なお、経皮吸収製剤に適したAII受容体拮抗化合物の物理化学的性質としては、薬物が製剤から適度な速度で放出され皮膚に分布し、最終的には体循環に吸収されるためのほどよい水への溶解性（0.005～10mg/L）と油への分配率（水/オクタノール分配係数：0.05～10,000）が挙げられる。

その他の条件としては、

- （1）製剤中で化合物が不安定化しない特性を持ったもの；
  - （2）製剤中に用いられる粘着剤、皮膚透過促進物質あるいは一般的に用いられる添加剤と反応しない特性を持ったもの；
  - （3）製剤の製造時に一般的に用いられるアルコール、アセトン、酢酸エチルなどの揮発性の溶媒のうちの1種類に0.1重量%以上溶解する特性を持ったもの；
  - （4）分子量が2,000を超えないもの（好ましくは100から1,000）；
  - （5）融点が300℃を超えないもの（好ましくは30から200℃）；
- が好ましい。

また、製剤から薬物が放出される際、速度過程で、薬物が皮膚接触体を拡散す

る過程が存在するが、その拡散を容易にする特性として、薬物が粘着剤や皮膚透過促進物質と相溶しやすい特性（上記の水への溶解性と水／オクタノール分配率の範囲にあれば本特性は保持される。）が挙げられる。

### 【 0 0 2 3 】

本発明の経皮吸収製剤における形態としては、取扱いや皮膚に対する密着性、密封包帯治療法による経皮吸収性向上などの点から、常温で密着性を有するいわゆる粘着剤を皮膚接触体の基剤として、取扱いの点から支持体（バックング層）の片面に前記粘着剤層を形成した貼付剤を用いることが好ましい。

このような経皮吸収剤では、通常、有効成分である AII 受容体拮抗化合物は皮膚接触体に保持されている。また、皮膚接触体と支持体（バックング層）とは一体となっているが、皮膚接触体の支持体（バックング層）と接触していない側は、剥離ライナーのような保護体によってあるいは自体をロール状にすることによって保護されている。

また、皮膚接触体が粘着性を有していないものでもよい。このような場合にはテープ等によってこの製剤を固定し、皮膚接触体と皮膚との接触を維持するようにすればよいのである。

当該皮膚接触体は主に有効成分である AII 受容体拮抗化合物、粘着剤および皮膚透過促進物質によって形成される。また、必要に応じ、安定化剤、薬物溶解促進剤、抗菌剤、充填剤等も含有していてもよい。

前記粘着剤としては、常温で粘着性を有し、皮膚面に接した際に角質を傷めてカブレなどを生じることのない、従来から用いられている（メタ）アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤などの医薬用の粘着剤から構成することが好ましい。これらのうち、化学反応せず、品質的にも安定しており、通気性、粘着性もよい（メタ）アクリル系粘着剤が最も好ましい。ここでいう（メタ）アクリルは、アクリルおよびメタクリルの両者を含む概念として用いる。

前記（メタ）アクリル系粘着剤としてはソフトセグメントとハードセグメントを含む自己架橋形成型（メタ）アクリル系コーポリマーが用いられる。例えば、（メタ）アクリル酸エステル 50 から 80 重量%と、1 種もしくは 2 種以上の共重合性単量体 20 から 50 重量%を重合して得られる共重合体が用いられる。こ

のような（メタ）アクリル酸エステルとしては、アクリル酸もしくはメタクリル酸と、炭素数が2から18、好ましくは4から12の1級から3級アルコールとから得られるエステルを用いることができる。

具体的な（メタ）アクリル系粘着剤としては、2-ヘキシルアクリレートとアクリル酸からなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸からなる共重合体などが挙げられる。中でも、炭素数4～18の脂肪酸アルコールと（メタ）アクリル酸とから得られる（メタ）アクリル酸エステルを主体とする共重合体が好ましい。

#### 【0024】

一方、共重合性単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも1個有すると共に、ヒドロキシル基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基などの官能基を側鎖に有する単量体を用いることができる。これら共重合する単量体は、薬物の溶解性の調整、得られる粘着剤の接着力や凝集力の調整のために用いられ、共重合させる比率は、目的に応じて任意に設定することができる。

ヒドロキシル基を側鎖に有する単量体としては、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどがある。

カルボキシル基を側鎖に有する単量体としては、（メタ）アクリル酸などの $\alpha$ - $\beta$ 不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸などがある。

アミド基を側鎖に有する単量体としては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル（メタ）アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロール（メタ）アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドンなどがある。

アミノ基を側鎖に有する単量体としては、ジメチルアミノアクリレートなどが

ある。

これら以外に重合できる単量体として例えば(メタ)アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、ビニルオキサゾール、ビニルホルモリンなどを用いることができる。

#### 【0025】

上記の重合性単量体は1種もしくは2種以上により共重合していてもよいが、粘着特性としての接着性、皮膚接触体中に含有するアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の放出性などの点から、カルボキシル基含有単量体や、ヒドロキシル基含有単量体の少なくとも1種を必須成分するものが好ましい。また、この単量体は1から50重量%、好ましくは3から20重量%の範囲で(メタ)アクリル酸エステルとの共重合に使用される。必要に応じて、前記に例示の他の単量体、例えば酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンのようなビニル系単量体を40重量%以下、好ましくは30重量%以下の範囲で(メタ)アクリル酸エステルと共重合させるとよい。

前記(メタ)アクリル酸エステルを主体とする共重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上述の単量体を配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種単量体に酢酸エチルまたはその他の重合溶媒を加え、攪拌装置および冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過酸化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で70~90℃、8~40時間反応させればよい。また、単量体は一括投入または分割投入のいずれの方法であってもよい。

前記(メタ)アクリル酸エステルを主体とする共重合体の構成成分中、(メタ)アクリル酸エステルの割合は50重量%以上が好ましい。

前記アゾビス系重合開始剤としては、2, 2'-アゾビス-イソブチロニトリル、1, 1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)、2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレリニトリル)等が挙げられる。

前記過酸化物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、

ジ (tert-ブチル) パーオキサイド等が挙げられる。

前記ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体などが用いられる。

前記シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコーンゴムが用いられる。

# 【0026】

本発明の経皮吸収製剤における皮膚透過促進物質とは、主に皮膚の表面である角質に作用し、薬物の角質を透過しやすくし、結果的には効率よく経皮吸収させるための物質である。

一般に角質は、表面細胞の新陳代謝の結果できた脂質二重層から構成される細胞膜が幾重にも重なり合っただけのものである。このことにより、有害物質が容易に体内に入らないようになっている。このことは、薬物においても、通常の方法では経皮吸収されにくい理由になっている。従って、皮膚透過促進物質の主な標的は脂質二重層である。

脂質二重層に作用する物質としては、洗剤などの強力な界面活性剤、クロロホルム、エーテル類、ベンゼンなどの溶媒も考えられるが、これらは脂質二重層を刺激、破壊し、有害作用を惹起するので好ましくない。

好ましい皮膚透過促進物質の性質としては、

- (1) 脂質二重層の膜の流動性を高めること；
  - (2) 脂質二重層に作用し、膜の積層構造を変えてそのすきまを広げること；
  - (3) アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の皮膚接触体の中で溶解性を向上させ、結果的に製剤からの放出性を速めること；
- が挙げられる。

脂質二重層の膜の流動性を高める具体的な皮膚透過促進物質としては、特開昭57-154122号公報、特開昭58-210026号公報、特開昭60-36423号公報、特開昭63-233916号公報、特開昭64-68314号公報、特公平5-33929号公報、特開平8-40937号公報、USP 4, 060, 084、USP 4, 863, 970等記載の化合物が挙げられる。中で

も脂肪酸またはその誘導体及び非イオン界面活性剤が好ましい。

脂質二重層に作用し、膜の積層構造を変えてそのすきまを広げる具体的な好ましい皮膚透過促進物質としては、アルコール類、グリコール類、アミノ酸類、アミド類、ビタミン類、ポリプレニルアザシクロアルカン類、油脂類、多糖類、尿素などが挙げられる。

上記化合物は、単独でもまたは2種以上を混合しても用いることができる。特に脂肪酸またはその誘導体を少なくとも1種配合したものが好ましい。かくして皮膚接触性や薬物透過性の向上効果が得られる。

#### 【0027】

前記脂肪酸類としてはカブロン酸、エナント酸、カプリル酸、モノカプリン酸、オレイン酸、ラウリン酸、ウンデシレン酸、ミリスチン酸、イソステアレン酸、リノール酸、パルチミン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ヘキサデカン酸等の炭素数が6から20のものが挙げられる。中でも、オレイン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルチミン酸およびステアリン酸が最も好ましい。

前記脂肪酸誘導体としては、脂肪酸エステル類、多価アルコール脂肪酸エステル類、ポリグリセリン脂肪酸エステル類、脂肪酸アミド類等が挙げられる。ここでいう脂肪酸は、上記脂肪酸と同じ範囲の天然あるいは合成により得られるものを意味する。

前記脂肪酸エステル類としては、アジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエステル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ラウリン酸ヘキシル、パルチミン酸オクチル、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、オレイン酸イソプロピル、ラウリン酸イソプロピル等が挙げられる。

前記多価アルコール脂肪酸エステル類としては、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸グリセリル、モノパルチミン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、ジラウリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、ジミリスチン酸グリセリル、ジパルチミン酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル等が挙げられる。

前記ポリグリセリン脂肪酸エステル類としては、トリグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸トリグリセリル、ラウリル酸トリグリセリル、ステアリン酸トリグリセリル、ミリスチン酸トリグリセリル、パルチミン酸トリグリセリル）、テトラグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸テトラグリセリル、ラウリル酸テトラグリセリル、ステアリン酸テトラグリセリル、ミリスチン酸テトラグリセリル、パルチミン酸テトラグリセリル）、ペンタグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸ペンタグリセリル、ラウリル酸ペンタグリセリル、ステアリン酸ペンタグリセリル、ミリスチン酸ペンタグリセリル、パルチミン酸ペンタグリセリル）、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸ヘキサグリセリル、ラウリル酸ヘキサグリセリル、ステアリン酸ヘキサグリセリル、ミリスチン酸ヘキサグリセリル、パルチミン酸ヘキサグリセリル）、ヘプタグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸ヘプタグリセリル、ラウリル酸ヘプタグリセリル、ステアリン酸ヘプタグリセリル、ミリスチン酸ヘプタグリセリル、パルチミン酸ヘプタグリセリル）、デカグリセリン脂肪酸エステル類（例えば、オレイン酸デカグリセリル、ラウリル酸デカグリセリル、ステアリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸デカグリセリル、パルチミン酸デカグリセリル）等が挙げられる。

前記脂肪酸アミド類としては、オレイン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミノエチルアミド、ビニルピロリドン、ラウリル酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導第四級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム水溶液等が挙げられる。

前記非イオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリル酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸ソルビタン、モノパルチミン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（5）ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン、ポリ

オキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン界面活性剤（ブルロニック L-62, L-64, F-68）等が挙げられる。

【0028】

前記アルコール類としてはエタノール、オクタノール、デシルアルコール、シネオール、セタノール、ステアリルアルコール、エトキシステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、ラウリルアルコール、パルチミルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、ベンジルアルコール、1-メントール等の炭素数1から20のアルコール類が挙げられる。

前記グリコール類としては、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール等の低分子のグリコール類、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の分子量が200から6,000の高分子のグリコール類が挙げられる。

前記アミノ酸類としてはL-プロリン、ピロリドンカルボン酸ラウリルエステル、ニコチン酸ラウリルエステル、メチルプロリンエステル、ウリカニン酸等が挙げられる。

前記アミド類としてはアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

前記ビタミン類としては、ニコチン酸エステル等が挙げられる。

前記ポリプレニルアザシクロアルカン類としては、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン等が挙げられる。

前記油脂類としては、オリーブ油、ヒマシ油、ホホバ油、トウモロコシ胚芽油、ヒマワリ油、ヤシ油、スクワラン、スクワレン、オレンジオイル、ミネラルオイル等が挙げられる。

前記多糖類としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸等が挙げられる。

前記抗酸化剤としては、ビタミンE、ビタミンCなどが挙げられる。

前記充填剤としては、カオリン、ベントナイト、二酸化チタンなどが挙げられ

る。

前記薬物溶解補助剤としては、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン及びそれらの誘導体等が挙げられる。

前記抗菌剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、エタノール、エデト酸ナトリウム、サリチル酸、サリチル酸塩、フェノール、ホウ酸、ホウ砂、1-メントール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソブチル、ベンジルアルコール等が挙げられる。

【0029】

また、上記の脂質二重層の膜の流動性を高める皮膚透過促進物質と、脂質二重層に作用し、膜の積層構造を変えてそのすきまを広げる皮膚透過促進物質であるアルコール類またはグリコール類を同時に配合することがさらに好ましい。

上記組成は、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の皮膚接触体の中での溶解性を向上させ、結果的に製剤からの放出性を速めることを満足するものである。

通常、皮膚接触体にアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を配合する場合、皮膚透過促進物質の作用が十分に行き渡り、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が浸透しやすくなる割合となるようにするのが好ましい。例えば、

(1) 皮膚接触体全体に対するアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の含有量は0.01から70重量%、より好ましくは0.1から60重量%、さらに好ましくは1から50重量%；

(2) 皮膚接触体全体に対する皮膚透過促進物質の含有量は0から70重量%、より好ましくは10から60重量%、さらに好ましくは20から50重量%；

(3) 皮膚接触体全体に対する粘着剤の含有量は5から98重量%、より好ましくは10から70重量%、さらに好ましくは20から50重量%；

である。

皮膚接触体には、その他の成分として必要に応じ抗酸化剤、充填剤、薬物溶解

補助剤、抗菌剤等の物質を配合することができる。これらの成分は、皮膚接触体の粘着性や皮膚透過促進物質の効果を減じない範囲で用いられ、その配合量は0.01から50重量%、好ましくは1から20重量%、さらに好ましくは1から10重量%である。

### 【0030】

本発明の持続性経皮吸収製剤の一様態である貼付剤は、粘着剤層の一方の面に支持体（バックング層）を、他方の面に剥離ライナーを貼りあわせることにより得られる。

貼付剤の支持体（バックング層）としては、本経皮吸収製剤中の有効成分が、投与後に効率よく吸収されるのに必要な皮膚からの水分の揮発を抑えて皮膚をむらす効果と、患者が容易に本製剤を皮膚に貼付でき、長時間貼付しても患者に違和感を与えない（ほどよい厚みで皮膚にぴったりと貼りつく）機能を有するものであればどのようなものでもよく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル塩化ビニル重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニリデン製の厚さ50から200  $\mu\text{m}$ のフィルムおよびアルミニウム箔などが挙げられる。これらは単層シート（フィルム）、積層シートとしても、またアルミニウム箔以外の素材を使用した織布ならびに不織布も使用することができる。

剥離ライナーについては、本経皮吸収製剤中の有効成分が、使用前に他のものと接触し、汚染したり、削り取られて損失することを防ぐ「覆い」の目的で使用するので、患者が本製剤を使用するときには容易にはがすことができ、かつはがした後の皮膚接触体が剥離ライナーをかぶせる以前の状態を保たれるものであればどのようなものでもよく、例えば、厚さ50から100  $\mu\text{m}$ のシリコン処理したポリエチレンテレフタレートフィルム、紙、ポリエステル、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアミド、ナイロン、ポリ塩化ビニルなどが挙げられる。

皮膚接触体の形成は、粘着剤、皮膚透過促進物質およびアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含む組成物を酢酸エチル、アセトン、イソプロピ

ルアルコールなどの上記組成物成分の溶解性に優れた溶媒に溶かし、得られた粘着含有溶液を支持体（バックング層）に塗布し、乾燥して溶媒を除去することによっても行うことができる。

## 【 0 0 3 1 】

本発明の製剤の一態様である貼付剤の製造法としては、支持体の上に皮膚接触体を塗工し、さらに皮膚接触体面に剥離ライナーを貼付する方法、あるいは剥離ライナーに皮膚接触体を塗工し、さらに皮膚接触体面に支持体を貼付する方法が挙げられる。皮膚接触体の塗工に際しては易揮発性の溶媒に溶解させた粘着剤の高濃度溶液に各種の皮膚透過促進物質を加えよく混和し、さらに本発明のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を加えよく混和し、皮膚接触体の組成物が溶解した溶液あるいは一部の組成物が分散した分散溶液を作製する。このときの好ましい易揮発性の溶媒としては、適当な乾燥条件下（例えば50℃で1時間加温する条件や室温で1昼夜放置する条件が目安となる）で容易に蒸発し、最終産物である皮膚接触体に残留しないもので、仮に少量残留しても生体に有害でないものが選ばれる。例えば酢酸エチル、あるいは酢酸エチルにイソプロピルアルコールあるいはアセトンが0から500重量%の範囲で含まれる混合溶液が挙げられる。

溶媒中の粘着剤の濃度は塗工効率を高めるためには高濃度が好ましいが、均一に塗工するためにはあまり高い濃度は好ましくない。使用される濃度は10重量%から500重量%の範囲で好ましくは20重量%から150重量%である。粘着剤以外の皮膚接触体組成物の溶媒中の濃度は粘着剤に対する配合割合が決まれば自動的に決まるものである。アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物はできるだけ溶解した状態が好ましいので、予め易揮発性の溶媒に高濃度に溶解させ溶媒溶液として加える方法が好ましく用いられる。好ましい易揮発性の溶媒としては乾燥後の皮膚接触体への残留の心配のない上記の粘着剤を溶解させる溶媒やアセトン、エチルアルコール、メチルアルコールなどが挙げられる。好ましくはアセトンあるいは酢酸エチルが挙げられる。このときの溶媒中のアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物濃度は過飽和かあるいはそれに近い濃度が選ばれる。その濃度として1から20重量%が用いられる。またアンジオテ

ンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の配合量が多い場合には一部溶解しない部分が生じるが、この場合でも個体粒子が微粒子であることが好ましく、溶媒に溶解する前にアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の粉末をよく粉砕し用いる。

塗工の方法としては、例えば市販の塗工器（ペーカーアプリーケーター：ヨシミツ精機）のような一定の平板の上に支持体（バックング層）あるいは剥離ライナーを敷きその上に皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件でローラーで広げ、その後室温で1昼夜放置し溶媒を蒸発させる方法が用いられる。溶媒の蒸発条件として、初期に50℃で30分加温すると溶媒を速やかに蒸発させることができるのでそのような条件を用いてもよい。以上は比較的少量を塗工する方法であるが、多量に製造できるよう改良され一般に用いられているような回転連続式製造機械を用いることができる。皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件でローラーで広げたときのその厚さは皮膚接触体の厚さに濃度から逆算される溶媒の容積を考慮し大き目の厚さとして設置される。なお皮膚接触体の厚さは0.01mmから5mmの範囲で好ましくは0.05mmから1mmである。

本発明の製剤は、使用前に目的が達成される適当な大きさに裁断して使用してもよい。

#### 【0032】

本発明に用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の製剤中の配合量は、投与後皮膚から血液中に吸収させ、血液中の有効成分濃度が、副作用を惹起する濃度以下で、かつ有効な濃度を長時間持続できる量であれば特に制限はないが、例えば製剤全重量の0.1～60重量%、好ましくは0.1～20重量%、より好ましくは1～10重量%である。本発明の製剤の場合、アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物の単位皮膚接触面積当たりの配合量は、例えば0.01～100mg/cm<sup>2</sup>、好ましくは0.05～50mg/cm<sup>2</sup>、さらに好ましくは0.1～10mg/cm<sup>2</sup>である。なお、アンジオテンシンI受容体拮抗作用を有する化合物の、副作用を惹起する濃度以下の有効濃度としては、0.5から1,000ng/mL、より限定した範囲では1から500n

g/mLが目安として示される。

投与回数は、例えば1～7日毎に1回、好ましくは1日1回投与（貼布）である。本発明の製剤の投与期間は、通常1ヶ月から5年であり、症状の進展を抑制するために、さらに長期間投与されることもある。好ましくは3ヶ月から4年、さらに好ましくは6ヶ月から2年である。かかる長期投与において、本発明の製剤は患者への負担を与えずに容易に投与できる。

本発明の製剤が、パッチ剤、テープ剤の場合、貼付に便利な大きさに裁断して、1枚を貼り付けるかもしくは2枚以上を身体の同一箇所または別の場所に貼付してもよい。貼付する場所は特に限定されないが、体毛の少ない部位が好ましく、例えば、腕部内側、背中、大腿部内側などに貼付する。このうち、腕部位が好ましい。

【0033】

#### 【実施例】

以下に試験例、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### ＜試験例＞

7週齢の雄性SDラット（体重約250g、1投与群4匹）をエーテルで麻酔し、腹部を除毛した後、仰向けに寝かせ、貼付面積30cm<sup>2</sup>のなるよう裁断した本発明の経皮吸収剤を除毛した腹部に貼付し、さらに貼付剤が剥がれないよう上から伸縮性の包帯で巻き固定する。

貼付後は非麻酔下で飼育ケージに戻し、定期的に尾静脈から採血し、血中有効成分濃度をHPLCにて定量する。

##### 1) 血漿中からの薬物の抽出

10mLの試験管に血漿0.2mLを取り、さらに0.2規定塩酸0.2mLおよびジエチルエーテル5mLを加え、振とうして薬物をエーテルで抽出し、そのエーテル溶液4.5mLを蒸発乾固させた後、HPLC用溶離液を加え溶解させ、HPLC定量サンプルとする。

2) HPLC条件（有効成分が1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル 2-エトキシ-1-〔〔2'-（1H-テトラゾール-5-イル）

ビフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートの場合)

カラム: YMC-Pac ODS

溶離液: 0.02M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (容量比 70 : 30)

流速: 1 mL/min

検出: UV 210 nm

各投与剤貼付後の6、8、48、54時間後の平均血漿中有効成分濃度を測定する。

【0034】

<実施例1>

【表1】

皮膚接触体の組成	粘着層に対する百分率
(粘着剤)	
自己架橋形成型アクリル系コーポリマー	47.5%
(皮膚透過促進剤)	
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	5.0%
ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
プロピレングリコール	20.0%
(有効成分A)	
1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)	
エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H	
-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-	7.5%
イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボ	
キシラート	

95% (w/w) 自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak (登録商標) 87-2676; National Starch&Chemical) の酢酸エチル/イソプロパノール 8 : 2 (容積比) 溶液にモノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン (レオドール (登録商標) TW 0120; KAO Corporation Chemicals)、ミリスチン酸

イソプロピル、プロピレングリコールおよび 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートをそれぞれ皮膚接触体総重量の 5.0 重量%、20.0 重量%、20.0 重量%、および 7.5 重量%となるような配合比で加えてよく混和させ、この混合溶液 13 g (アセトンを含む重量) をキャストイング装置 (ベーカーアプリーケーター: ヨシミツ精機) のプレート上に広げた厚さ 0.075 mm のシリコン処理ポリエチレンテレフタレートフィルム (リンテック社、厚さ 75  $\mu$ m、マージ部を含めた総面積: 600  $\text{cm}^2$ ) 上に垂らし、ローラーで乾燥後の厚み 0.05 mm となるよう広げ、室温で一昼夜溶媒を自然乾燥させ、さらに皮膚接触面と反対側の面に支持体 (バックング層、ポリエチレンフィルム、スリーエム社、厚さ 76  $\mu$ m) を貼付することにより本発明の経皮吸収剤を得る。なお、上記の組成を配合するに当たり、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 2-エトキシ-1-[ [2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]ベンズイミダゾール-7-カルボキシラートはあらかじめ 5 重量%となるようアセトンに溶解したものを加える。乾燥後の製剤においては、酢酸エチル、イソプロパノールなどの自己架橋成型アクリル系コーポリマーの溶媒や、薬物溶解用の溶媒であるアセトンは含まれていないことを臭いが残っていないことで確認する。

【0035】

## &lt;実施例 2&gt;

【表 2】

## 皮膚接触体の組成

## 粘着層に対する百分率

(粘着剤)

自己架橋成型アクリル系コーポリマー	83.5%
-------------------	-------

(皮膚透過促進剤)

モノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	5.0%
-----------------------------	------

ベンジルアルコール	4.0%
-----------	------

(化合物)

1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)

エチル 2 - エトキシ - 1 - [ [2' - (1 H  
- テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 -  
イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボ  
キシラート

7. 5 %

9 5 % (w/w) 自己架橋形成型アクリルコーポリマー (DuroTak (登録商標)  
) 87-2676; National Starch&Chemical) の酢酸エチル/イソプロパノール 8 :  
2 (容量比) 溶液にモノオレイン酸ポリオキシエチレン (2 0) ソルビタン (レ  
オドール (登録商標) TW 0120; KAO Corporation Chemicals)、ベンジルアルコ  
ールおよび 1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキ  
シ - 1 - [ [2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル]  
メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートをそれぞれ皮膚接触体総重  
量の 5. 0 重量%、4. 0 重量%および 7. 5 重量%となるような配合比で加え  
よく混和させ、この混合溶液 1 3 g (アセトンを含む重量) を使って以下実施例  
1 と同じ条件および方法で本発明の経皮吸収剤を得る。

【0 0 3 6】

### <実施例 3>

セタノール、プロピレングリコールおよび 1 - (シクロヘキシルオキシカルボ  
ニルオキシ) エチル 2 - エトキシ - 1 - [ [2' - (1 H - テトラゾール - 5  
- イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラ  
ートの割合が 1 4. 5 : 3 4. 5 : 1. 0 (w/w) となるよう混合した組成物  
を支持体 (バックグ層) である内径 3 0 mm、厚み 1 mm のシリコン製鋳型に  
充填 (1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2 - エトキシ  
- 1 - [ [2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチ  
ル] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの配合量が 1 5 m g) すること  
により本発明の経皮吸収剤を得た。また、前記の実験例と同様にラットの腹部に  
貼付投与し投与後の血中 1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル  
2 - エトキシ - 1 - [ [2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル

ー 4 - イル] メチル] ベンズイミダゾールー 7 - カルボキシラート濃度を前記試験例に従って測定した結果、8 時間後に血漿中から前記有効成分が存在することが確認された。

#### <実施例 4>

実施例 1 におけるモノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンの代わりにステアリン酸ジエタノールアミノエチルアミド (日光ケミカル社) を同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

#### <実施例 5>

実施例 1 におけるモノオレイン酸ポリオキシエチレン (20) ソルビタンの代わりにモノラウリン酸ソルビタンを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

#### <実施例 6>

実施例 1 におけるプロピレングリコールの代わりに 1, 3 - ブタンジオールを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0037】

#### <実施例 7>

実施例 1 におけるプロピレングリコールの代わりに分子量 400 のポリエチレングリコールを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

#### <実施例 8>

実施例 1 におけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにパルチミン酸イソプロピルを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

#### <実施例 9>

実施例 1 におけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにミリスチン酸ブチルを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0038】

#### <実施例 10>

実施例 1 における 1 - (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 2

ーエトキシー 1 - [ [ 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの代わりに 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸を同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。なお、本有効成分はあらかじめ 5 重量 % の濃度となるようアセトンに溶解させたものを配合時に用いる。

#### < 実施例 1 1 >

実施例 1 における 1 - ( シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ ) エチル 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの代わりに 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - ( 2 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボン酸を同じ量配合する組成で、実施例 1 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。なお、本有効成分はあらかじめ 5 重量 % の濃度となるようアセトンに溶解させたものを配合時に用いる。

#### < 実施例 1 2 >

実施例 2 における 1 - ( シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ ) エチル 2 - エトキシー 1 - [ [ 2' - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ビフェニル - 4 - イル ] メチル ] ベンズイミダゾール - 7 - カルボキシラートの配合量を 1 5 重量 % にする組成で、実施例 2 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。それに伴い、自己架橋形成型アクリル系コーポリマーの配合量を 7 6 . 0 % とする。なお、本有効成分はあらかじめ 1 0 重量 % の濃度となるようアセトンに溶解させたものを配合時に用いる。

#### < 実施例 1 3 >

実施例 2 におけるモノオレイン酸ポリオキシエチレン ( 2 0 ) ソルビタンの配合量を 1 0 重量 % にする組成で、実施例 2 と同じ方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。それに伴い、自己架橋形成型アクリル系コーポリマーの配合量を 7 8 . 5 % とする。

【0039】

【発明の効果】

アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を好ましい速度で経皮吸収させることができ、経口剤で投与する場合に比較して、血中薬物濃度の変動が少なく薬理効果を持続させ、投与も簡便となる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有し、かつ好適速度で長時間皮膚透過できる経皮吸収剤を提供する。

【解決手段】 アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物を含有する皮膚接触体と支持体を有する経皮吸収剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社